

⑤1

⑩ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Int. Cl. 2:

C 07 C 127-17

A 61 K 31-24

D8

Behördeneigentum

⑪

Offenlegungsschrift 24 39 299

⑫

Aktenzeichen: P 24 39 299.2

⑬

Anmeldetag: 16. 8. 74

⑭

Offenlegungstag: 6. 3. 75

⑯

Unionspriorität:

⑰

⑱

⑲

20. 8. 73 Großbritannien 39263-73

21. 9. 73 Großbritannien 44372-73

⑳

Bezeichnung: Araliphatische Acetamidine und ihre Herstellung

㉑

Anmelder: Wander AG, Bern

㉒

Vertreter: Wirth, P., Dipl.-Ing.; Dannenberg, G.E.M., Dipl.-Ing.;
Schmied-Kowarzik, V., Dr.; Weinhold, P., Dr.; Gudel, D., Dr.; Pat.-Anwälte,
6000 Frankfurt

㉓

Erfinder: Bream, John Bernard, Redbourn, Hertfordshire (Großbritannien)

PATENTANWALTE

2439299

Dipl.-Ing. P. WIRTH · Dr. V. SCHMIED-KOWARZIK

Dipl.-Ing. G. DANNENBERG · Dr. P. WEINHOLD · Dr. D. GUDEL

TELEFON (0611) 281134
287014

6 FRANKFURT AM MAIN
GR. ESCHENHEIMER STRASSE 39

P 24 39 299.2

Case 500-5323

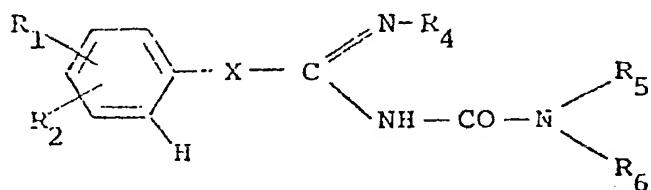
SK/L1

W A N D E R AG
Bern / Schweiz

Araliphatische Acetamidine und
ihre Herstellung.

NACHGEREICHT

Die Erfindung betrifft neue organische Verbindungen der
Formel I,



I

worin X für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}-$ steht, R₁ für Wasserstoff,

R₃

Halogeen, eine Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylsulfonylgruppe mit
jeweils 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe
steht, R₂ für Wasserstoff, Halogen, eine Alkyl- oder Alkoxy-
gruppe mit je 1-4 Kohlenstoffatomen und R₃, R₄, R₅ und R₆

509810/1175

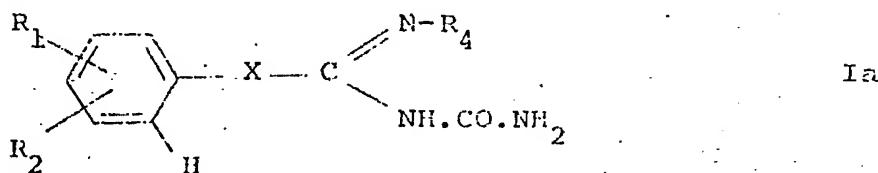
COPY
BAD ORIGINAL

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen stehen, sowie Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I.

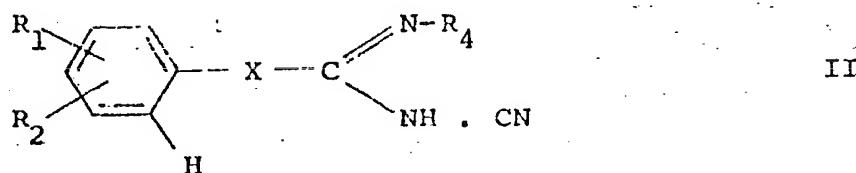
In der Formel I bedeutet Halogen vorzugsweise Chlor oder Brom, insbesondere Chlor. Die Alkylgruppen auch des Alkoxyl- und Alkylsulfonyl-Restes besitzen vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome und stehen insbesondere für Methyl oder Äthyl.

Erfnungsgemäß gelangt man

a) zu Verbindungen der Formel Ia,



worin X, R₁, R₂ und R₄ obige Bedeutung besitzen, indem man Verbindungen der Formel II



worin X, R₁, R₂ und R₄ obige Bedeutung haben, hydrolysiert,

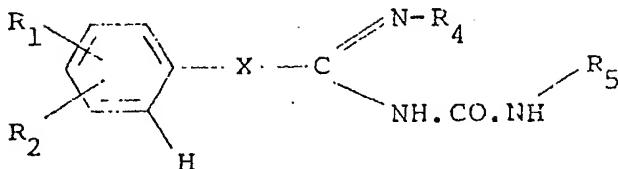
509810/1175

COPY

BAD ORIGINAL

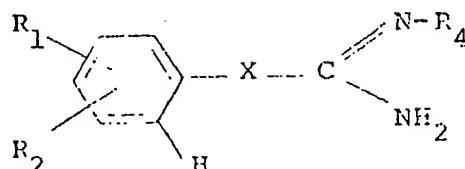
2439299

b) zu Verbindungen der Formel Ib,



Ib

worin X , R_1 , R_2 , R_4 und R_5 obige Bedeutung besitzen, indem man Verbindungen der Formel III,



III

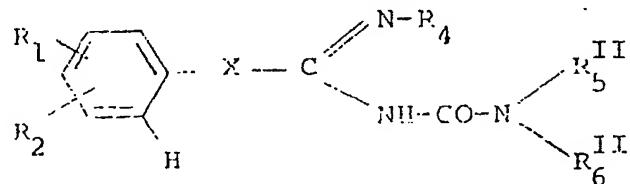
worin X , R_1 , R_2 und R_4 obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der Formel IV,



IV

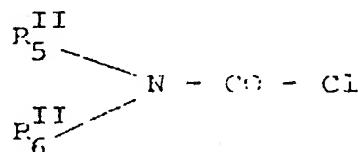
worin R_5 obige Bedeutung besitzt, umsetzt, oder

c) zu Verbindungen der Formel Ic,



Ic

worin X , R_1 , R_2 und R_4 obige Bedeutung besitzen und R_5^{II} und R_6^{II} unabhängig voneinander für Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen stehen, indem man Verbindungen der Formel III mit Verbindungen der Formel V,



V

509810 / 1125

COPY

BAD ORIGINAL

worin R_5^{II} und R_6^{II} obige Bedeutung besitzen, umsetzt.

Das im Abschnitt a) angegebene Verfahren kann, wie nachfolgend beschrieben, durchgeführt werden:

Die Hydrolyse wird zweckmässigerweise in Gegenwart von Säuren, vorzugsweise Mineralsäure, beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, durchgeführt. Hierbei verwendet man zweckmässigerweise ein saures Lösungsmittel, beispielsweise eine alkoholische, vorzugsweise methanolische oder äthanolische Chlorwasserstoff-Lösung, oder eine wässrige, vorzugsweise konzentrierte (z.B. 12N) Chlorwasserstoffsäure. Geeignete Temperaturen liegen zwischen 0 und 120° C, vorzugsweise 0 und 50° C.

Um die weitere Hydrolyse von Verbindungen der Formel I zu den entsprechenden Acetylharnstoffen zu vermeiden, arbeitet man unter schonenden Reaktionsbedingungen. Beispielsweise verwendet man eine alkoholische Chlorwasserstofflösung bei niedrigen Temperaturen, z.B. bei Zimmertemperatur. Ein Ueberschuss an Chlorwasserstoff kann nach beendeter Reaktion schnell durch Verdampfen entfernt werden.

Das im Abschnitt b) angegebene Verfahren kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden:

Die Reaktionstemperatur liegt zweckmässigerweise zwischen 0 und 50° C.

509810/1175

COPY

Die Verbindungen der Formel IV, worin R₅ für Wasserstoff steht, können in an sich bekannter Weise in situ aus einem Alkalimetallcyanat, wie beispielsweise Kaliumcyanat durch Behandlung mit Säuren, beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, hergestellt werden. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib, worin R₅ Wasserstoff bedeutet, wird Alkalimetallcyanat, wie Kaliumcyanat, mit Säureadditionssalzen, wie Hydrochloriden, von Verbindungen der Formel III umgesetzt. Die Umsetzung wird vorzugsweise in Wasser durchgeführt.

Falls in den Verbindungen der Formel IV R₅ für Alkyl steht, führt man die Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel, wie Alkohol, zweckmässigerweise Aethanol, durch, wobei man zu Verbindungen der Formel Ib, worin R₅ für Alkyl steht, gelangt. Die Verbindungen der Formel III liegen in diesem Fall vorzugsweise in Form ihrer freien Basen vor, die man aus den Säureadditionssalzen durch Reaktion mit einem Säureakzeptor, wie einem tert. Amin, vorzugsweise Triäthylamin oder Pyridin, erhält.

Das im Abschnitt c) angegebene Verfahren kann in an sich bekannter Weise, zweckmässigerweise in Lösung, vorzugsweise in Alkohol, wie Aethanol, durchgeführt werden. Geeignete Temperaturen liegen zwischen 0° und Siedetemperatur der Lösung unter Rückfluss, vorzugsweise zwischen 0 und 50° C.

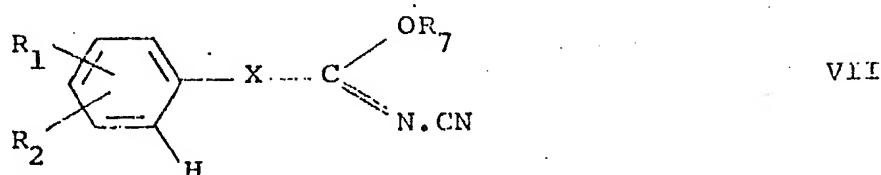
Die Reaktion wird in Anwesenheit von geeigneten Säureakzeptoren, wie tert. Amine, beispielsweise Triäthylamin oder Pyridin, durchgeführt.

509810/1175

COPY

Zu den für das Verfahren a) als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der Formel II kann man gelangen, indem man entweder

1) Verbindungen der Formel VII,



worin X, R₁, R₂ und R₇ obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der Formel VIII,



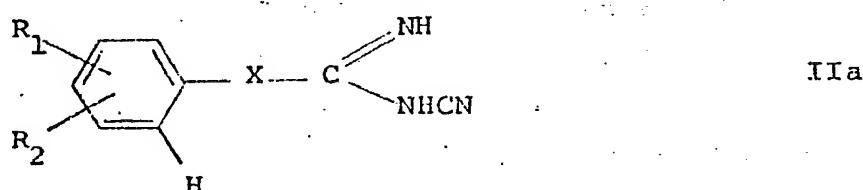
VIII

worin R₄ obige Bedeutung besitzt, umsetzt, oder

2) Verbindungen der bereits erwähnten Formel III mit Bromcyan umsetzt, oder

3) Verbindungen der Formel III mit Cyanamid umsetzt, oder

4) zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIa

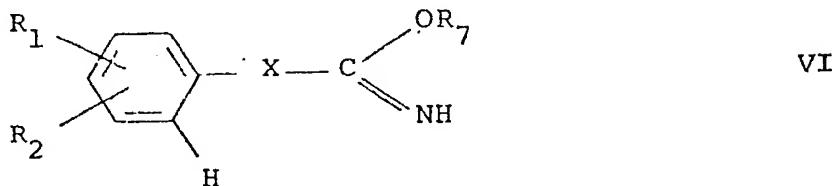


509810/1175

COPY

BAD ORIGINAL

worin X, R₁ und R₂ obige Bedeutung besitzen,
Verbindungen der Formel VI,



worin X, R₁ und R₂ obige Bedeutung besitzen, und R₇ für Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht, mit Cyanamid umgesetzt.

Das Verfahren 1) kann in an sich bekannter Weise in einem Alkohol, wie Methanol oder Aethanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50° C durchgeführt werden.

Das Verfahren 2) kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Die Verbindungen der Formel III liegen vorzugsweise in Form ihrer freien Basen vor. Die Umsetzung wird zweckmässigerweise in Anwesenheit eines Säureakzeptors, beispielsweise, wässrigen Alkalimetallhydroxiden, wie Natriumhydroxid, durchgeführt. Bromcyan wird zweckmässigerweise in Diäthylätherlösung verwendet. Die Reaktions-temperatur beträgt zweckmässigerweise -15 bis 20° C, vorzugsweise unter -5° C.

509810/1175

COPY

100

Die unter 3) genannte Umsetzung von Verbindungen der Formel III, die in Form ihrer freien Basen angewendet werden, mit Cyanamid, wird in an sich bekannter Weise durchgeführt. Das Verfahren wird zweckmässigerweise in Alkohol, wie Methanol oder Aethanol, bei Temperaturen zwischen 0 und 50° C durchgeführt.

Das Verfahren 4) kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden.

Zu Verbindungen der Formel VII kann man gelangen, indem man Verbindungen der Formel VI in Form ihrer Säureadditionssalze, z.B. Hydrochlorid mit Cyanamid in an sich bekannter Weise umsetzt. Die Umsetzung kann in Lösung, z.B. in Methanol oder Aethanol bei Temperaturen von 0 bis 50° C durchgeführt werden.

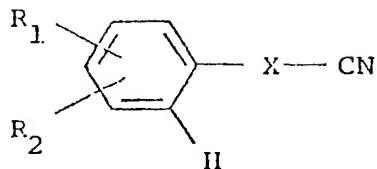
Die in den Verfahren b) und c) verwendeten Verbindungen der Formel III können hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel VI mit Verbindungen der Formel VIII in an sich bekannter Weise umsetzt. Beispielsweise kann das Verfahren in ähnlicher Weise wie das oben beschriebene Verfahren 1) durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel VI können hergestellt werden, durch Umsetzung von Verbindungen der Formel IX,

509810/1175

COPY

BAD ORIGINAL



IX

worin X, R₁ und R₂ obige Bedeutung besitzen, mit einem Alkohol in Gegenwart von Mineralsäure, z.B. Chlorwasserstoffsäure, in an sich bekannter Weise.

Die Verbindungen der Formel IX, worin X für $-\text{CH}-$ und $\begin{array}{c} | \\ \text{R}_3 \end{array}$

R₃ für Alkyl stehen, können beispielsweise hergestellt werden durch Umsetzung von Verbindungen der Formel IX, worin R₃ Wasserstoff bedeutet, mit einem Alkyljodid und einer starken Base, z.B. Natriumhydrid, in an sich bekannter Weise.

Die Verbindungen der Formeln IV, V, VIII und IX sind entweder bekannt oder können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

Die nach den oben beschriebenen Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden. Die Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise in ihre Säure-additionssalze übergeführt werden und umgekehrt. Als Säure geeignet ist die Chlorwasserstoffsäure.

509810/1175

COPY

100

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch pharmakodynamische Eigenschaften aus. Insbesondere besitzen sie eine antidepressive Wirkung, wie dies den Resultaten der entsprechenden Tests zu entnehmen ist, beispielsweise eines Tests, worin die Aufhebung der durch Tetrabenazin bewirkten Tetrabenazinkatalepsie und Tetrabenazin-ptosis [Stille, Arzneimittelforschung 1964, 14, 534] festgestellt wird.

Die Tagesdosis an Verbindungen der Formel I soll für ihre Verwendung als Antidepressiva zwischen 10 und 500 mg betragen, vorzugsweise verabreicht in mehreren Teilmengen zwischen etwa 2 und 250 mg, und zwar 2-4 mal täglich oder in Retardform.

Die Verbindungen der Formel I können ebenfalls in Form von deren pharmazeutisch verträglichen Säureadditions-salzen verabreicht werden, die den gleichen Grad an Aktivität besitzen wie die freien Basen. Die Verabreichung von Verbindungen der Formel I kann in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln oder Sirupen erfolgen. In diesen Zusammensetzungen sind die Verbindungen der Formel I zusammen mit den üblichen pharmazeutisch indifferenten Hilfsstoffen,

509810/1175

COPY

BAD ORIGINAL

wie Polyvinylpyrrolidon, Methylzellulose, Talk, Magnesiumstearat und, gegebenenfalls Geschmacks- und Farbstoffen, verarbeitet.

Eine beispielsweise Tablettenzusammensetzung besteht aus 50 mg N-Carbamoyl-2-(3,4-dichlorphenyl)-acetamidin, 500 mg Lactose, 10 mg Maisstärke, 8 mg Talk, 1 mg Magnesiumstearat, 4 mg Polyvinylpyrrolidon, 5 mg Dimethylsiliconöl und 1,5 mg Polyäthylenglykol 6000.

In einer Klasse von Verbindungen der Formel I steht X für $-\text{CH}_2-$ und R_3 vorzugsweise für Wasserstoff. In der anderen Klasse von Verbindungen der Formel I steht X für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Von den Verbindungen der Formel I sind diejenigen, worin R_1 für Chlor, Alkyl, R_2 für Wasserstoff, Chlor oder Alkyl, R_4 und R_5 unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff oder Alkyl und R_6 für Wasserstoff stehen, bevorzugt.

In einer Klasse von Verbindungen bedeuten wenigstens 2 der Substituenten R_4 , R_5 und R_6 Wasserstoff. Vorzugsweise steht R_4 für Wasserstoff.

In einer anderen Klasse von Verbindungen der Formel I bedeutet R_1 Chlor, besonders in 2- oder 3-Stellung und R_2 Wasserstoff.

509810/1175

COPY

In einem anderen Falle stehen R_1 und R_2 vorzugsweise in der 3- und 4-Stellung. R_1 und R_2 sind vorzugsweise gleich und stehen für Chlor oder Alkyl.

Von besonderem Interesse sind die Verbindungen N-Carbamoyl-2-(3,4-dichlorphenyl)-acetamidin, N-Carbamoyl-2-(3-chlorphenyl)-acetamidin und N-Carbamoyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-acetamidin.

In einer anderen Klasse von Verbindungen der Formel I stehen X für $-\text{CH}-$ und R_1 für Halogen, Alkyl, Alkoxy oder Tri-
 $\begin{array}{c} | \\ \text{R}_3 \end{array}$ fluormethyl.

In den nachfolgenden Beispielen erfolgen alle Temperaturangaben in Celsius-Craden und sind unkorrigiert. Die Zimmertemperatur beträgt zwischen 15 und 30° C. Das Verdampfen wird, falls erforderlich, im Vakuum durchgeführt. Das üblicherweise angewendete Vakuum beträgt zwischen 8 und 20 mm Hg. Als Aether wird Diäthyläther verwendet.

Die Schmelzpunkte werden nach der Umkristallisation, falls nicht anders angegeben, gemessen. Die Schmelzpunkte der Verbindung der Formel I beziehen sich auf die Hydrochloridsalz-Form, falls nicht anders angegeben.

509810/1175

COPY

Beispiel 1: N-Carbamoyl-2-(3,4-dichlorphenyl)-acetamidin
[Verfahrensvariante a)]

50 ml äthanolischer Chlorwasserstofflösung werden bei Zimmertemperatur mit 17 g (0,075 Mol) N-Cyano-2-(3,4-dichlorphenyl)-acetamidin versetzt. Die Temperatur steigt während 3 Minuten auf ca. 60° C und aus der gebildeten Lösung kristallisiert schnell ein weisser Feststoff aus. Das Gemisch wird während 30 Minuten gerührt und die gekühlte Suspension filtriert. Der Rückstand wird mit ein wenig Aethanol, dann mit Aether gewaschen und getrocknet, wobei man zu N-Carbamoyl-2-(3,4-dichlorphenyl)-acetamidin-hydrochlorid, feines weisses Pulver, vom Smp. 184-185° gelangt.

zu dem als Ausgangsprodukt verwendeten N-Cyano-2-(3,4-dichlorphenyl)-acetamidin kann man folgendermassen gelangen:

Ein Gemisch aus 40 g (0,15 Mol) Aethyl 2-(3,4-Dichlorphenyl)-acetimidat-hydrochlorid und 6,3 g (0,15 Mol) Cyanamid in 200 ml Methanol wird bei Zimmertemperatur während 12 Stunden gerührt. Nach 30 Minuten fällt Ammoniumchlorid unter Bildung von Aethyl N-Cyano-2-(3,4-dichlorphenyl)-acetimidat aus. In die gerührte Suspension wird Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet und die

509810/1175

COPY

erhaltene Suspension bei Zimmertemperatur während 24 Stunden gerührt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft, wobei man einen blass-gelben ölichen Feststoff erhält. Der Feststoff wird durch Erwärmen mit Wasser und Dekantieren der wässerigen Schicht vom Ammoniumchlorid befreit. Durch Zerreiben des Oels in Benzol kristallisiert rohes N-Cyano-2-(3,4-dichlorphenyl)-acetamidin vom Smp. 140-144° aus, das nach Umkristallisation aus Aethanol/Wasser in Form von farb-losen Nadeln bei 143-147° schmilzt.

Beispiel 2: N-Carbamoyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-acetamidin
[Verfahrensvariante a)]

10 g (0,0543 Mol) N-Cyano-2-(3,4-dimethylphenyl)-acetamidin werden zu 100 ml äthanolischer Chlorwasserstofflösung gegeben und die Lösung sofort von Chlorwasseleiststoff durch Eindampfen bei Zimmertemperatur befreit. Der Rückstand wird mit 200 ml Wasser behandelt und die erhaltene Suspension durch Cellit filtriert. Das Filtrat wird durch Zugabe von 50 ml 4N Natriumhydroxid alkalisch gestellt. Die erhaltene Suspension wird schnell mit Chloroform extrahiert. Die vereinten Chloroformextrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und mit äthanolischem Chlorwasserstoff angesäuert. Die erhaltene Suspension wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol/Diisopropyläther kristallisiert. Man erhält N-Carbamoyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-acetamidin in Form von kleinen weissen Nadeln, Smp. 158° (Zersetzung).

509810/1175

Die Ausgangsverbindung N-Cyano-2-(3,4-dimethylphenyl)-acetamidin vom Smp. 137-139° wird wie im Beispiel 1 beschrieben, hergestellt.

Beispiel 3: N-Carbamoyl-N'-methyl-2-(2-chlorphenyl)-acetamidin

Eine Suspension von 6,4 g (31 Millimol) N-Cyano-N'-methyl-2-(2-chlorphenyl)-acetamidin in 50 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wird während 15 Minuten auf 50° erhitzt. Innerhalb von 10 Minuten bildet sich eine klare Lösung. Die Lösung wird abgekühlt und zur Trockne eingedampft. Der weisse Rückstand wird in 200 ml Wasser aufgenommen und der unlösliche weisse Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und der heiße Rückstand aus Methanol/Diisopropyläther umkristallisiert, wobei man zum N-Carbamoyl-N'-methyl-2-(2-chlorphenyl)-acetamidin-hydrochlorid in Form von weissen Nadeln, Smp. 188-189° (aus Methanol/Diisopropyläther), gelangt.

Die Ausgangsverbindung N-Cyano-N'-methyl-2-(2-chlorphenyl)-acetamidin kann folgendermassen hergestellt werden:

2,69 g (0,0642 Mol) Cyanamid werden zu einer Lösung von 15 g (0,0642 Mol) Aethyl 2-(2-chlorphenyl)-acetimidat-hydrochlorid in 150 ml absolutem Aethanol zugegeben. In der gebildeten Lösung beginnt bereits nach 25 Minuten ein Niederschlag auszufallen. Nach 2-tägigem Stehenlassen wird

509810/1175

der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand (Aethyl N-cyano-2-(chlorphenyl)-acetimidat) wird mit Isopropanol behandelt und die Suspension von Ammoniumchloridresten durch Filtrieren befreit. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und der ölige Rückstand mit 50 ml einer 33 %igen (Vol.) äthanolischen Methylaminlösung behandelt. Die Lösung wird bei Zimmertemperatur während 12 Stunden stehen gelassen und danach zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus wässrigem Aethanol kristallisiert und man erhält rohes N-Cyano-N'-methyl-2-(2-chlorphenyl)-acetamidin, Smp. 123-145°, das nach Umkristallisation aus wässrigem Aethanol ein weisses kristallines Pulver vom Smp. 166-167° liefert.

Beispiel 4: N-Carbamoyl-2-(2-chlorphenyl)-propionamidin

Eine Suspension von 5,0 g (24,1 Millimol) N-Cyano-2-(2-chlorphenyl)-propionamidin in 50 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wird bei Zimmertemperatur gerührt. Binnen 10 Minuten entsteht eine Lösung. Die Temperatur steigt von 20° auf 25°. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft, wobei man einen blassgelben ölichen Feststoff erhält, der durch Behandlung mit 50 ml Isopropanol von den kleinen Beimengungen an wasserunlöslichem Material befreit wird. Die erhaltene Suspension wird filtriert,

509810/1175

das Filtrat zur Trockne eingedampft und der blassgelbe Ölige Rückstand aus Methanol/Diisopropyläther umkristallisiert. Man erhält das N-Carbamoyl-2-(2-chlorphenyl)-propionamidin-hydrochlorid in Form von weissen Nadeln, Smp. 266-267° (Zersetzung).

Zu dem als Ausgangsverbindung verwendeten N-Cyano-2-(2-chlorphenyl)-propionamidin kann man folgendermassen gelangen:

Zu einer auf 10° abgekühlten Suspension von 26,4 g (0,121 Mol) 2-(2-Chlorphenyl)-propionamidin-hydrochlorid in 120 ml Aether werden während 30 Minuten tropfenweise 121 ml wässriger (0,121 Mol) 1N Natriumhydroxidlösung unter Rühren so zugesetzt, dass die Temperatur unter -5° verbleibt. Die Suspension wird bei -10° weitere 30 Minuten gerührt. Zu dem Gemisch werden 12,8 g (0,121 Mol) Bromcyan in 120 ml Aether und 121 ml (0,121 Mol) 1N Natriumhydroxid gleichzeitig während 30 Minuten gegeben, wobei die Zugabegeschwindigkeit so gewählt wird, dass die Temperatur unter -5° bleibt. Das Gemisch wird während 30 Minuten auf 0° erwärmt und die organische Schicht abgetrennt. Die wässrige Schicht wird 2 mal mit Aether extrahiert. Die vereinten Aetherextrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das dabei erhaltene N-Cyano-2-(2-chlorphenyl)-propionamidin in Form von farblosen Nadeln schmilzt nach Umkristallisieren auf Wasser/Aethanol bei 123-125°.

509810/1175

Beispiel 5: N-(N'-Methylcarbamoyl)-2-(2-chlorphenyl)-acetamidin [Verfahrensvariante b)]

Eine gerührte Lösung von 10 g (48,7 Millimol) 2-(2-Chlorphenyl)-acetamidin-hydrochlorid und 9,4 ml (65,2 Millimol 1,34 Mol-Aequivalente) Triäthylamin in 100 ml Aethanol wird unter Kühlung in einem Wasserbad mit 3,8 ml (65,2 Millimol, 1,34 Mol-Aequivalente) Methylisocyanat versetzt. Die Temperatur der Lösung steigt während 2 Minuten auf 40°. Die Lösung wird während 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen, wobei es zur Bildung von einigen Kristallen kommt. Die Suspension wird danach zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 4N Chlorwasserstoffsäure behandelt und die erhaltene Suspension filtriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol/Diisopropyläther umkristallisiert, wobei man das N-(N'-Methylcarbamoyl)-2-(2-chlorphenyl)-acetamidin-hydrochlorid vom Smp. 194-197° erhält.

Das als Ausgangsverbindung verwendete 2-(2-Chlorphenyl)-acetamidin-hydrochlorid kann folgendermassen hergestellt werden:

Eine gerührte Lösung von 63 g (0,269 Mol) Aethyl 2-(2-chlorphenyl)-acetimidat-hydrochlorid in 250 ml absolutem Aethanol wird mit Ammoniak bei 0° während 2 Stunden gesättigt. Der anfänglich gebildete weisse Niederschlag löst sich innerhalb von 10 Minuten auf. Die Lösung wird

509810/1175

für 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen, danach mit Stickstoff entgast und zur Trockne eingedampft, wobei man einen weissen Rückstand erhält. Die klare Lösung des Rückstandes in 500 ml Wasser wird mit einem Ueberschuss von Natriumhydroxid versetzt, wobei man einen weissen Niederschlag des 2-(2-Chlorphenyl)-acetamidin in Form der freien Base, Smp. 122-123° erhält.

Die Suspension von 29,1 g (0,172 Mol) 2-(2-Chlorphenyl)-acetamidin in 100 ml Wasser wird mit einem Ueberschuss an konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die kleinen Anteile an unlöslichem Material werden abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft, wobei man ein blassgelbes Öl erhält, welches langsam kristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol/Diisopropyläther gelangt man zum 2-(2-Chlorphenyl)-acetamidin-hydrochlorid, weisse Kristalle vom Smp. 142-146°.

Beispiel 6: N-Carbamoyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-acetamidin [Verfahrensvariante b])

Eine Lösung von 0,016 Mol 2-(3,4-Dimethylphenyl)-acetamidin-hydrochlorid in 50 ml Wasser wird bei 20° mit einer Lösung von 1,4 g (0,017 Mol) Kaliumcyanat in 10 ml Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird in an sich bekannter Weise aufgearbeitet und man erhält die Titelverbindung in Form der rohen Base, welche mit äthanolischem Chlorwasserstoff versetzt wird. Die erhaltene Suspension wird

zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol/
Diisopropyläther umkristallisiert, wobei man das
N-Carbamoyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-acetamidin-hydrochlorid,
nach Umkristallisieren kleine weisse Nadeln vom Smp.
158° (Zersetzung) erhält.

Beispiel 7: N-(N'-Dimethylcarbamoyl)-2-(3,4-dichlorphenyl)-acetamidin [Verfahrensvariante c)]

Einer gerührten Lösung von 0,05 Mol 2-(3,4-Dichlorphenyl)-acetamidin in 200 ml Aethanol werden 11,5 g (0,11 Mol) Triäthylamin und portionsweise 6 g (0,055 Mol) Dimethylcarbamoylchlorid gegeben. Die Lösung wird bei Zimmertemperatur während 16 Stunden stehen gelassen und danach zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Äthanolischem Chlorwasserstoff, der mit Isopropanol verdünnt ist, behandelt und durch Reiben an der Glaswand erhält man das N-(N'-Dimethylcarbamoyl)-2-(3,4-dichlorphenyl)-acetamidin-hydrochlorid als weissen Niederschlag, der nach Umkristallisation aus Isopropanol bei 208° schmilzt.

Beispiel 8: [Verfahrensvariante a) oder b)]

Analog den Beispielen 1-4 oder 6 und unter Verwendung geeigneter Ausgangsprodukte in entsprechenden Mengen gelangt man zu folgenden Verbindungen der Formel I, worin R₅ und R₆ jeweils für Wasserstoff stehen:

509810/1175

Nr.	R ₁	R ₂	X	R ₄	Smp.
a)	3-Cl	4-Cl	-CH ₂ -	-CH ₃	187-190°
b)	2-Cl	H	-CH ₂ -	H	178-182°
c)	3-Cl	4-Cl	-CH(CH ₃)-	H	167-170°
d)	3-Cl	H	-CH ₂ -	H	185-187°
e)	3-CF ₃	H	-CH ₂ -	H	186-190°
f)	2-Cl	4-Cl	-CH ₂ -	H	195-196°
g) *)	2-Cl	5-Cl	-CH ₂ -	H	171-173°
h)	3-Cl	5-Cl	-CH ₂ -	H	194-196°
i)	4-Cl	H	-CH ₂ -	H	213-216°
j)	3-OCH ₃	4-OCH ₃	-CH ₂ -	H	176-178°
k)	4-SO ₂ CH ₃	H	-CH ₂ -	H	185-187°
l)	H	H	-CH ₂ -	H	184-185°
m)	H	H	-CH(CH ₃)-	H	181-184°
n)	H	H	-CH ₂ -	-CH ₃	183-184°
o)	3-Cl	4-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -	H	192-196°
p)	3-Br	4-Br	-CH ₂ -	H	Oel
q)	3-OCH ₃	4-OCH ₃	-CH(CH ₃)-	H	Oel

*) ($\frac{1}{4} \cdot H_2O$) Form

Beispiel 9: [Verfahrensvariante b)]

Analog dem Beispiel 5 und unter Verwendung geeigneter Ausgangsprodukte in entsprechenden Mengen gelangt man zu folgenden Verbindungen der Formel I, worin X für -CH₂- und R₄ und R₆ für Wasserstoff stehen:

509810/1175

Nr.	R ₁	R ₂	R ₅	Smp.
-----	----------------	----------------	----------------	------

a) 3-Cl 4-Cl CH₃ 195-197°
 b) 3-OCH₃ 4-OCH₃ CH₃ Oel

Analog dem Beispiel 6 und unter Verwendung geeigneter Ausgangsprodukte in entsprechenden Mengen gelangt man zu folgenden Verbindungen der Formel I, worin R₅ und R₆ für Wasserstoff stehen:

Nr.	R ₁	R ₂	X	R ₄	Smp.
c)	3-Cl	4-Cl	-CH ₂ -	H	184-185°
d)	2-Cl	H	-CH ₂ -	-CH ₃	188-189°
e)	2-Cl	H	-CH(CH ₃)-	H	266-267°

Beispiel 10: [Verfahrensvariante c)]

Analog dem Beispiel 7 und unter Verwendung geeigneter Ausgangsprodukte in entsprechenden Mengen gelangt man zu folgenden Verbindungen der Formel I, worin X für -CH₂ und R₅ und R₆ für Methyl stehen:

Nr.	R ₁	R ₂	R ₄	Smp.
-----	----------------	----------------	----------------	------

a) 3-Br 4-Br H Oel
 b) 3-CH₃ 4-CH₃ H Oel
 c) 3-OCH₃ 4-OCH₃ CH₃ Oel
 d) 2-Cl H H Oel

509810/1175

Beispiel 11: N-Cyano-2-(3,5-dichlorphenyl)-acetamidin
[Verbindung der Formel IIa Verfahren 4)]
[Ausgangsverbindung für Verfahrensvariante a)]

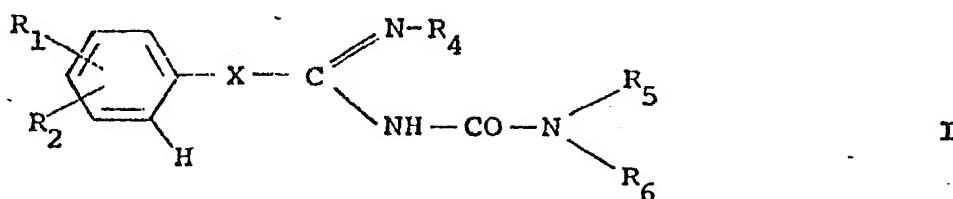
Eine kalte gerührte Suspension von 10,5 g (0,041 Mol) Methyl 2-(3,5-dichlorphenyl)-acetamidin-hydrochlorid in absolutem Aethanol wird mit einer kalten Lösung von Natriumäthoxid, hergestellt aus 0,95 g (0,041 Mol) Natrium in 100 ml absolutem Aethanol, versetzt. Nach einer Minute wird eine Lösung von 1,7 g Cyanamid (0,041 Mol) in 50 ml trockenem Aether zugegeben, und das Gemisch während 16 Stunden bei Zimmertemperatur geführt. Das suspendierte Salz wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit Wasser verrieben und der erhaltene Feststoff aus Isopropanol 2 mal umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung in Form von weissen Nadeln, Smp. 153-155° erhält. Die so erhaltene Titelverbindung kann als Zwischenprodukt für die Herstellung der Verbindung des Beispiels 8a) verwendet werden.

Analog Beispiel 11 und ausgehend von entsprechenden Verbindungen der Formel VI, worin R₇ Methyl bedeutet, gelangt man zu Verbindungen der Formel IIa, die als Ausgangsverbindungen für die Beispiele 1, 2, 4, 8b) - g), 8i) - m) und 8o) - q) verwendet werden können.

509810/1175

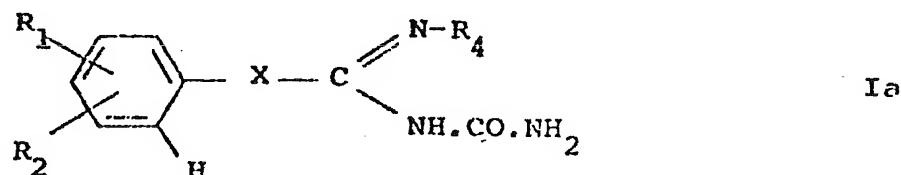
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung neuer organischer Verbindungen der Formel I



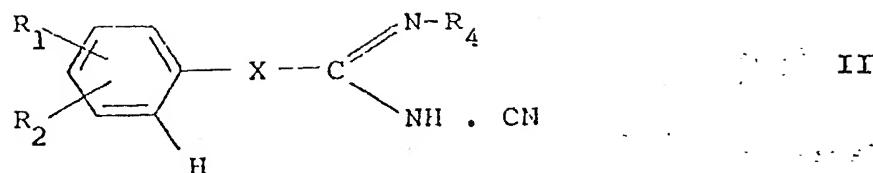
worin X für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}-$ steht, R_1 für Wasserstoff, Halogen, eine Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe steht, R_2 für Wasserstoff, Halogen, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit je 1-4 Kohlenstoffatomen und R_3 , R_4 , R_5 und R_6 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen stehen, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) zu Verbindungen der Formel Ia gelangt,



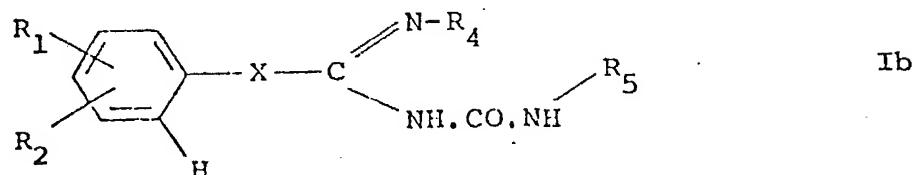
worin X, R_1 , R_2 und R_4 obige Bedeutung besitzen, indem man Verbindungen der Formel II

509810/1175

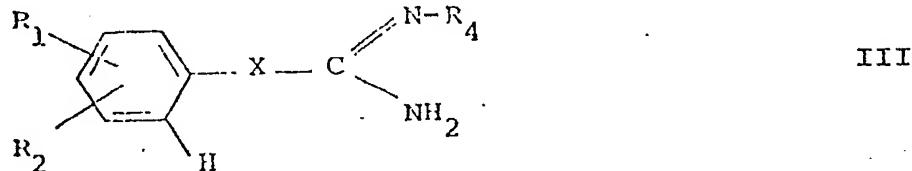


worin X , R_1 , R_2 und R_4 obige Bedeutung haben, hydrolysiert.

b) zu Verbindungen der Formel Ib gelangt,



worin X , R_1 , R_2 , R_4 und R_5 obige Bedeutung besitzen, indem man Verbindungen der Formel III,

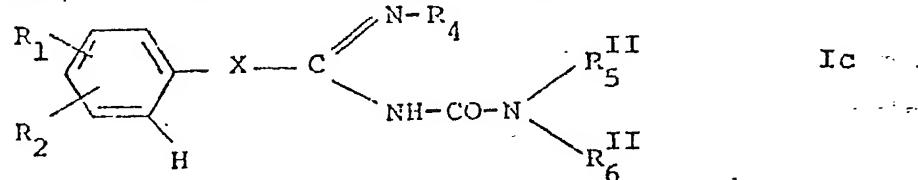


worin x , R_1 , R_2 und R_4 obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der Formel IV,



worin R_5 obige Bedeutung besitzt, umsetzt, oder

c) zu Verbindungen der Formel Ic gelangt,

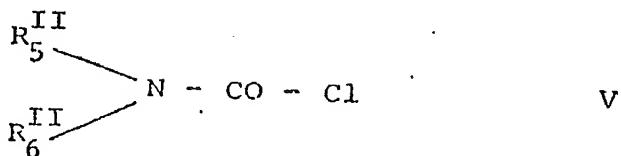


509810/1175

COPY

BAD ORIGINAL

worin X, R₁, R₂ und R₄ obige Bedeutung besitzen und R₅^{II} und R₆^{II} unabhängig voneinander für Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen stehen, indem man Verbindungen der Formel III mit Verbindungen der Formel V,

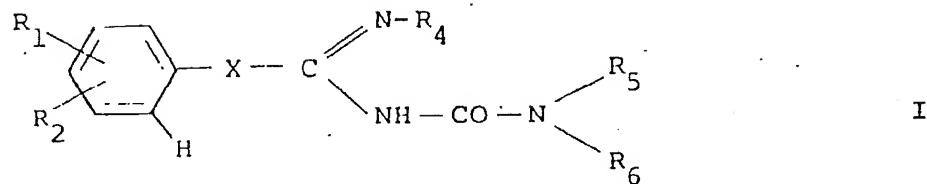


worin R₅^{II} und R₆^{II} obige Bedeutung besitzen, umgesetzt.

509810/1175

COPY
BAD ORIGINAL

2. Neue organische Verbindungen der Formel I,



worin X für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}-$ steht, R_1 für Wasserstoff,
 R_3

Halogen, eine Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe steht, R_2 für Wasserstoff, Halogen, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit je 1-4 Kohlenstoffatomen und R_3 , R_4 , R_5 und R_6 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen stehen.

3. Arzneimittel, gekennzeichnet durch den Gehalt an Verbindungen der Formel I.

3700/IG/SE

509810/1175